

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-089637

(43)Date of publication of application : 28.03.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/136

A61K 31/45

A61P 27/02

A61P 37/08

(21)Application number : 2002-198758

(71)Applicant : NIKKEN CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 08.07.2002

(72)Inventor : INE SHINJI  
TAKAHAMA AKANE

(30)Priority

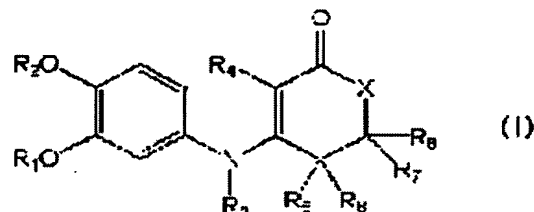
Priority number : 2001210239 Priority date : 11.07.2001 Priority country : JP

## (54) AGENT FOR TREATMENT OF ALLERGIC OCULOPATHY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an agent for the treatment of allergic oculopathy.

SOLUTION: This agent for the treatment of allergic oculopathy contains a 3-anilino-2-cycloalkenone derivative expressed by formula (I) [R1 is a (substituted) 1-8C alkyl (excluding methyl), a 3-7C cycloalkyl, a 6-10C bicycloalkyl, indanyl, or the like; R2 is a 1-4C alkyl; R3 is H, a 1-5C alkyl, a 3-7C cycloalkyl, or the like; R4 is H, a (substituted) 1-5C alkyl, a halogen atom, or the like; R5, R6, R7 and R8 are each independently H, a 1-5C alkyl, or the like; and X is (CR11R12)n or NR13 ((n) is 0-2; and R11, R12 and R13 are each independently H, a 1-5C alkyl, or the like)].



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

12.05.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application  
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection][Date of requesting appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-89637

(P2003-89637A)

(43) 公開日 平成15年3月28日 (2003.3.28)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号 | F I            | テームコード* (参考) |
|---------------------------|------|----------------|--------------|
| A 6 1 K 31/136            |      | A 6 1 K 31/136 | 4 C 0 8 6    |
| 31/45                     |      | 31/45          | 4 C 2 0 6    |
| A 6 1 P 27/02             |      | A 6 1 P 27/02  |              |
| 37/08                     |      | 37/08          |              |

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2002-198758(P2002-198758)

(22) 出願日 平成14年7月8日(2002.7.8)

(31) 優先権主張番号 特願2001-210239(P2001-210239)

(32) 優先日 平成13年7月11日(2001.7.11)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000226404  
日研化学株式会社  
東京都中央区築地5丁目4番14号

(72) 発明者 稲 真嗣  
埼玉県さいたま市北袋町1丁目346番地  
日研化学株式会社医薬研究所内

(72) 発明者 ▲高▼▲濱▲ あかね  
埼玉県さいたま市北袋町1丁目346番地  
日研化学株式会社医薬研究所内

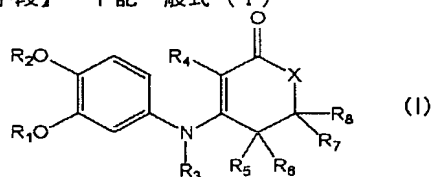
Fターム(参考) 4C086 AA02 BC21 MA01 MA04 MA58  
ZA33 ZB13  
4C206 AA02 FA31 KA01 KA17 MA01  
MA04 MA78 ZA33 ZB13

(54) 【発明の名称】 アレルギー性眼疾患の治療剤

(57) 【要約】

【課題】 アレルギー性眼疾患治療剤の提供。

【解決手段】 下記一般式 (I)



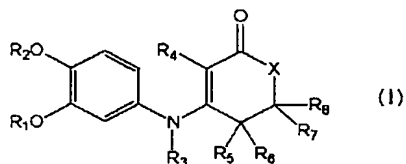
〔式中、 $R_1$ は置換基を有してもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基(メチル基を除く)、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、 $C_6 \sim C_{10}$ のビスシクロアルキル基、またはインダニル基等を表し、 $R_2$ は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表し、 $R_3$ は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基等を表し、 $R_4$ は水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、ハロゲン原子等を表し、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ および $R_8$ は、それぞれ独立して水素原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基等を表し、 $X$ は $-(CR_{11}R_{12})_n-$ 、または $-NR_{13}-$ (式中、 $n$ は $0 \sim 2$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ および $R_{13}$ は

独立して水素原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基等を表す)を表す〕で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体を含有するアレルギー性眼疾患治療剤。

## 【特許請求の範囲】

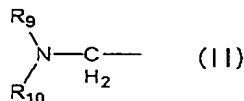
## 【請求項1】 下記一般式 (I)

## 【化1】



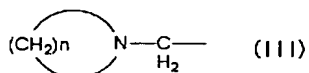
〔上記式中、 $R_1$ は置換基を有してもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基（ただし置換基を有しないメチル基を除く）、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、 $C_6 \sim C_{10}$ のビスシクロアルキル基、3-テトラヒドロフリル基またはインダニル基を表し、 $R_2$ は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表し、 $R_3$ は水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基またはアシル基を表し、 $R_4$ は水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、ハロゲン原子、下記一般式 (II)

## 【化2】



（上記式中、 $R_9$ 、 $R_{10}$ はそれぞれ独立して $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）で表される基または下記一般式 (III)

## 【化3】



（上記式中、 $n$ は2～6の整数を表す。ただし一つの $CH_2$ 基は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個のヘテロ原子で置換することができる）で表される基を表し、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_8$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、 $X$ は、 $-(CR_{11}R_{12})_n-$ （式中、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、 $n$ は0～2の整数を表す。 $n$ が0の場合は、 $X$ に隣接するカルボニル炭素原子ともう一方の炭素原子が直接結合し5員環を形成していることを意味する）、または $-NR_{13}-$ （式中、 $R_{13}$ は水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）を表す。）で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その立体異性体もしくは光学異性体またはそれらの薬理学的許容される塩、あるいはこれらの水和物または溶媒和物を含有してなることを特徴とするアレルギー性眼疾患治療剤。

【請求項2】 式 (I) 中、 $R_1$ がブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、（1-フェニルシクロプロピル）メチル、ベンジル、フェネチル、2-（1-ナフチル）エチル、2-（2-インダニル）エチル、ビスシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イル、3-テトラヒドロフリル、または2-インダニルを表し、 $R_2$ がメチルを表し、 $R_3$ が水素原子、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-キノリルメチル、シクロペンチル、またはアセチルを表し、 $R_4$ が水素原子、ハロゲン原子、メチル、エチル、ジメチルアミノメチル、モルフォリノメチル、またはベンジルを表し、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_8$ が、それぞれ独立して水素原子またはメチルを表し、 $X$ が、 $-(CR_{11}R_{12})_n-$ （式中、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ は、それぞれ独立して水素原子またはメチルを表し、 $n$ は0または1を表す）、または $-NR_{13}-$ （式中、 $R_{13}$ は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、またはベンジルを表す）を表すことを特徴とする請求項1に記載の誘導体、その立体異性体もしくは光学異性体またはそれらの薬理学的許容される塩、あるいはこれらの水和物または溶媒和物を含有してなることを特徴とするアレルギー性眼疾患治療剤。

【請求項3】 3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体が3-（3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ）-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、1-ベンジル-4-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ）-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-オン、3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-メチルアニリノ）-2-シクロペンテン-1-オン、3-〔3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-（4-ピリジルメチル）-アニリノ〕-2-シクロペンテン-1-オン、3-〔3-〔（1RS, 2RS, 4SR）-ビスシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イルオキシ〕-4-メトキシアニリノ〕-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、3-〔3-〔（1RS, 2RS, 4SR）-ビスシクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-イルオキシ〕-4-メトキシアニリノ〕-2-エチル-2-シクロペンテン-1-オン、3-（N-ベンジル-3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ）-2-シクロペンテン-1-オン、3-〔3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシ-N-（2-ナフチルメチル）アニリノ〕-2-シクロペンテン-1-オン、3-（N-シクロペンチル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ）-2-シクロペンテン-1-オン、3-〔3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-（2-ナフチルメチル）アニリノ〕-2-シクロペンテン-1-オン、

3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-[N-ベンジル-3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン、3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-[N-ベンジル-3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2, 2, 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-[N-ベンジル-3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2, 2, 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン、3-[3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2, 2, 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン、(一)-3-[3-[(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2, 2, 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、または(+)3-[3-[(1S, 2S, 4R)-ビスクロ[2, 2, 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オンであることを特徴とする請求項1に記載の3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その立体異性体もしくは光学異性体またはそれらの薬理学的に許容される塩、あるいはこれらの水和物または溶媒和物を含有してなることを特徴とするアレルギー性眼疾患治療剤。

【請求項4】 アレルギー性眼疾患がアレルギー性結膜炎であることを特徴とする請求項1～請求項3記載のアレルギー性眼疾患治療剤。

【請求項5】 投与剤形が局所投与剤である請求項1～請求項4記載のアレルギー性眼疾患治療剤。

【請求項6】 投与剤形が点眼剤である請求項5記載のアレルギー性眼疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アレルギー性結膜炎、春季カタル、春季角結膜炎などの治療に有効な新規なアレルギー性眼疾患治療薬に関するものである。さらに詳しくは、ホスホジエステラーゼ(PDE)IV(以下本明細書において「PDE IV」と略す場合がある)阻害作用を有する3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その立体異性体もしくは光学異性体、またはそれらの薬理学的に許容される塩、あるいはこれらの水和物または溶媒和物のいずれかの化合物を含有するアレルギー性眼疾患治療薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】アレルギー性結膜炎は花粉、ハウスダスト等の抗原が結膜上のマスト細胞に抗体(IgE)を介して結合することによって発症する。抗原によって活性化されたマスト細胞は、ヒスタミン等のケミカルメディエーターを遊離することによって、結膜の充血、血管透過性の亢進、白血球(好酸球、好中球)の遊走を惹起し、重症の場合には組織の障害に至る(Abelson, M.B. et al. *Surv Ophthalmol* 38, p.115-132, 1993)。

【0003】このアレルギー性結膜炎の治療には、遊離されたヒスタミンの働きを抑える抗ヒスタミン薬、ヒスタミン等のケミカルメディエーターの遊離を抑えるクロモグリク酸ナトリウム、副腎皮質ステロイド等が用いられてきた。しかし抗ヒスタミン薬及びクロモグリク酸ナトリウムには遊走した好中球及び好酸球の活性化を抑制する作用は期待できず、更に副腎皮質ステロイドには緑内障、白内障、感染などの副作用を起こす危険性があるため、使用の制限がある(Friedlaender M. H. *Ann Allergy Asthma & Immunol.* 75, p.212-222, 1995)、これらの背景から、明確な抗炎症作用を有する非ステロイド性のアレルギー性結膜炎治療薬の開発が望まれていた。

【0004】

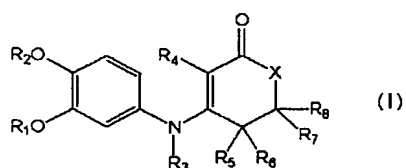
【課題を解決するための手段】近年になって好中球、好酸球、マスト細胞等の炎症性細胞の活性が、細胞内のセカンドメッセンジャーであるcyclic Adenosin Monophosphate(cAMP)によって制御されていることが明らかにされた(Bourne H. R. et al. *Science*, 184, p.19-28, 1974)、このことから、細胞内cAMP濃度を上昇させる薬剤が炎症を抑制することが考えられ、現在も盛んに研究が行われている。ホスホジエステラーゼ(PDE)IV阻害剤もその一つで、炎症性細胞に比較的多いcAMP分解酵素であるPDE IVを阻害し、細胞内cAMP濃度を高めることによって炎症性細胞の活性化を抑制し、抗炎症作用を発現することが期待されている(Torphy, T. J. et al. *Drug News Perspect*, 6, p.203-214, 1993, Torphy T. J. and Undem B. J. *Thorax* 46, p.512-523, 1991)。

【0005】PDE IV阻害剤の多くは、喘息、アトピー性皮膚炎、リウマチ等のアレルギー性疾患を適応とした開発が進められており、一部の化合物にはアレルギー性結膜炎モデルを用いた報告も散見されている(Revel, L. et al. *Eur J Pharmacol.* 229, p.45-53, 1992, Newsholme, S. J. and Schwartz, L. *Inflammation* 17, p.25-31, 1993)。本発明者らは、PDE IV阻害作用を有する3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体がアレルギー性眼疾患を改善することを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明の要旨は、下記一般式

(I)

【0006】

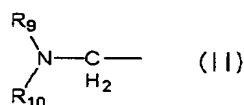
## 【化4】



【0007】〔上記式中、 $R_1$ は置換基を有してもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基（ただし置換基を有しないメチル基を除く）、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、 $C_6 \sim C_{10}$ のビスシクロアルキル基、3-テトラヒドロフリル基またはインダニル基を表し、 $R_2$ は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表し、 $R_3$ は水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基またはアシル基を表し、 $R_4$ は水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、ハロゲン原子、下記一般式(II)

【0008】

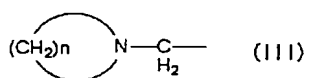
## 【化5】



（上記式中、 $R_9$ 、 $R_{10}$ はそれぞれ独立して $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）で表される基または下記一般式(III)

【0009】

## 【化6】



（上記式中、 $n$ は2～6の整数を表す。ただし一つの $CH_2$ 基は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子の中から選ばれた1個のヘテロ原子で置換することができる）で表される基を表し、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_8$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、 $X$ は、 $-(CR_{11}R_{12})_n-$ （式中、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、 $n$ は0～2の整数を表す。 $n$ が0の場合は、 $X$ に隣接するカルボニル炭素原子ともう一方の炭素原子が直接結合し5員環を形成していることを意味する）、または $-NR_{13}-$ （式中、 $R_{13}$ は水素原子、置換基を有してもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）を表す。）で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その立体異性体もしくは光学異性体またはそれらの薬理学上許容される塩、あるいはこれらの水和物または溶媒和物のいずれかの化合物を含有してなることを特徴とするアレルギー性眼疾患治療剤、特に好

ましくはアレルギー性結膜炎治療剤に存する。

## 【0010】

【発明の実施の形態】以下に本発明を詳細に説明する。  
本発明のアレルギー性眼疾患治療剤は、上記一般式(1)で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その立体異性体もしくは光学異性体、またはそれらの薬理学上許容される塩、あるいはこれらの水和物または溶媒和物のいずれかの化合物を含有するものである。

【0011】上記一般式(1)の化合物の $R_1$ としては、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖または分岐鎖アルキル基（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、1-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、2-エチルブチル、 $n$ -ヘプチル、 $n$ -オクチル等）が挙げられ、これらは置換基（ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシ基；フェニル、トリル、ナフチルなどのアリール基；ピリジル、チアゾリル、チエニル、フリル、キノリル等の芳香族複素環基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のシクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基等）を有していてもよい。

【0012】置換基を有する $C_1 \sim C_8$ のアルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、1-フェニルシクロプロピルメチル、ベンジル、フェネチル、4-フルオロフェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、2-インダニルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(4-メチル-5-チアゾリル)エチル、2-(ベンジルオキシ)エチル、2-(フェネチルオキシ)エチル、2-(メトキシ)エチル、3-(メトキシ)プロピル、4-(メトキシ)ブチル、2-(エトキシ)エチル、3-(エトキシ)プロピル、2-(ブトキシ)エチル、2-(シクロプロピルメチルオキシ)エチル、2-(シクロペンチルオキシ)エチル、2-(2-インダニル)エチル等が挙げられる。ただし、置換基を有しないメチル基は $R_1$ より除かれる。

【0013】さらに $R_1$ としては、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等）、 $C_6 \sim C_{10}$ のビスシクロアルキル基〔(1RS, 2RS, 4SR)ビスシクロ〔2, 2, 1〕ヘプト-2-イル、(1R, 2R, 4S)ビスシクロ〔2, 2, 1〕ヘプト-2-イル、(1S, 2S, 4R)ビスシクロ〔2, 2, 1〕ヘ

プトー２－イル等]、３－テトラヒドロフリル基、またはインダニル基が挙げられる。

【００１４】 $R_1$ として好ましくは、 $C_4 \sim C_6$ のアルキル基； $C_4 \sim C_7$ のシクロアルキル基； $C_6 \sim C_8$ のビスシクロアルキル基；置換基として、フェニル基、ナフチル基、インダニル基、または置換基を有してもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基を有する $C_1 \sim C_5$ のアルキル基；３－テトラヒドロフリル基、もしくはインダニル基が挙げられる。さらに好ましくは、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、２－（２－インダニル）エチル、（１ＲＳ，２ＲＳ，４ＳＲ）ビスシクロ〔２，２，１〕ヘプトー２－イル、（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）ビスシクロ〔２，２，１〕ヘプトー２－イル、（１Ｓ，２Ｓ，４Ｒ）ビスシクロ〔２，２，１〕ヘプトー２－イル、または２－インダニルが挙げられる。

【００１５】上記一般式（Ⅰ）の化合物の $R_2$ としては、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖または分岐鎖アルキル基（メチル、エチル、*n*－プロピル、イソプロピル、*n*－ブチル、*sec*－ブチル、*t*－ブチル等）が挙げられ、好ましくはメチルまたはエチルが挙げられ、更に好ましくはメチルが挙げられる。

【００１６】上記一般式（Ⅰ）の化合物の $R_3$ としては、水素原子、 $C_1 \sim C_5$ の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基（メチル、エチル、*n*－プロピル、イソプロピル、*n*－ブチル、*sec*－ブチル、*t*－ブチル、*n*－ペンチル等）が挙げられ、これらは置換基（ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；フェニル、トリル、ナフチル等のアリール基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環（ピリジル、チアゾリル、フリル、チエニル、キノリル等）等）を有していてもよい。置換基を有する $C_1 \sim C_5$ のアルキル基としては、例えばベンジル、フェネチル、３－フェニルプロピル、４－フェニルブチル、５－フェニルペンチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、フリルメチル、チアゾリルメチル、チエニルメチル、２－キノリルメチル等が挙げられる。

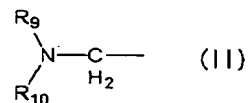
【００１７】また $R_3$ としては、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等）またはアシル基（フォルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等）が挙げられる。 $R_3$ として好ましくは、水素原子； $C_1 \sim C_5$ のアルキル基； $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基またはアリール基もしくは酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基を置換基として有してもよい $C_1 \sim$

$C_2$ のアルキル基が挙げられる。さらに好ましくは水素原子、メチル、プロピル、ペンチル、シクロペンチル、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、ベンジル、２－キノリルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、またはアセチルが挙げられる。

【００１８】上記一般式（Ⅰ）の化合物の $R_4$ としては水素原子、 $C_1 \sim C_5$ の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*－ブチル、*t*－ブチル、ペンチル等）が挙げられ、これらは置換基（ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；フェニル、トリル、ナフチル等のアリール基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基（ピリジル、チアゾリル、フリル、チエニル、キノリル等）等）を有していてもよい。さらに $R_4$ としては、ハロゲン原子（塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、下記一般式（Ⅱ）

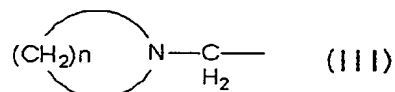
【００１９】

【化７】



【００２０】または下記一般式（Ⅲ）の基が挙げられる。

【化８】



【００２１】上記一般式（Ⅱ）の $R_9$ 及び $R_{10}$ としては、それぞれ独立して $C_1 \sim C_5$ の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*－ブチル、*t*－ブチル、ペンチル等）が挙げられ、上記一般式（Ⅱ）の基の具体例としては、１－アゼチジニルメチル、１－ピロリジニルメチル、１－ピペリジニルメチル、１－ホモピペリジニルメチル、１－ピペラジニルメチル、モルフォリノメチル等が挙げられる。上記一般式（Ⅲ）の $n$ は２～６の整数を表し、また一つの $CH_2$ 基は酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた１個のヘテロ原子で置換することができる。 $R_4$ として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、ジメチルアミノメチル、モルフォリノメチル、またはベンジルが挙げられる。

【００２２】上記式（Ⅰ）の $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_8$ としては、それぞれ独立して水素原子、 $C_1 \sim C_5$ の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基（メチル、エチル、プロピ

ル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル等)またはフェニル基等が挙げられ、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>のアルキル基及びフェニル基は置換基(ハロゲン原子;水酸基;ニトロ基;シアノ基;アミノ基;カルボキシル基;アルキル基;シクロアルキル基;ハロアルキル基;カルバモイル基;アルコキシ基;アルキルカルボニル基;フェニル、トリル、ナフチル等のアリール基;酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基(ピリジル、チアゾリル、フリル、チエニル、キノリル等)等)を有していてもよい。R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>として好ましくは、水素原子またはメチルが挙げられる。

【0023】上記式(1)のXは-(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>n</sub>-(式中、R<sub>11</sub>及びR<sub>12</sub>はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、nは0~2の整数を表す。nが0の場合は、Xに隣接するカルボニル炭素原子ともう一方の炭素原子が直接結合し5員環を形成していることを意味する)、または-NR<sub>13</sub>-(式中、R<sub>13</sub>は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル等)が挙げられ、置換基(ハロゲン原子;水酸基;ニトロ基;シアノ基;アミノ基;カルボキシル基;シクロアルキル基;ハロアルキル基;カルバモイル基;アルコキシ基;アルキルカルボニル基;フェニル、トリル、ナフチル等のアリール基;酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基(ピリジル、チアゾリル、フリル、チエニル、キノリル等)等)を有していてもよく、置換基を有するアルキル基の例としては、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、ピリジルメチル、フリルメチル、チアゾリルメチルが挙げられる。Xとして好ましくは、-(CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>)<sub>n</sub>-としてnが0または1(式中、nが1の場合、R<sub>11</sub>及びR<sub>12</sub>として好ましくはそれぞれ独立して水素原子、メチル基)の場合、もしくは-NR<sub>13</sub>-としてR<sub>13</sub>が水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基またはベンジル基の場合が挙げられる。

【0024】上記一般式(1)で表される化合物の具体例として、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オン、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-5,5-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-5-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン、2-

クロロ-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン、2-ブromo-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン、3-[3-(3-(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2, 2, 1]ヘプト-2-イルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、

【0025】3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン、3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、3-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン、3-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン、3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、3-(3-ブトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン、3-(3-ブトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン、3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オン、4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-オン、

【0026】1-ベンジル-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-オン、4-[3-[3-(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2, 2, 1]ヘプト-2-イルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-オン、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-ジメチルアミノメチル-2-シクロペンテン-1-オン、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-(4-モルフォリノメチル)-2-シクロペンテン-1-オン、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-メチルアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-メチルアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オン、3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-(N-アセチル-3-シクロペンチルオキシ-4-



ーメトキシアニリノ) - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-(N-ベンジル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-エチル-2-シクロペンテン-1-オン、

【0027】 2-エチル-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ] - 2-シクロペンテン-1-オン、 2-ベンジル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシアニリノ] - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシアニリノ] - 2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、 3-[4-メトキシ-3-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)アニリノ] - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-[4-メトキシ-3-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)アニリノ] - 2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ) - 6, 6-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン、 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ) - 5-フェニル-2-シクロヘキセン-1-オン、 3-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、 3-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]アニリノ] - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]アニリノ] - 2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、

【0028】 3-[3-[ (1RS, 2RS, 4SR) -ビシクロ [2, 2, 1] ヘプト-2-イルオキシ] - 4-メトキシアニリノ] - 2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、 3-[3-[ (1RS, 2RS, 4SR) -ビシクロ [2, 2, 1] ヘプト-2-イルオキシ] - 4-メトキシアニリノ] - 2-エチル-2-シクロペンテン-1-オン、 3-[3-[ (1RS, 2RS, 4SR) -ビシクロ [2, 2, 1] ヘプト-2-イルオキシ] - 4-メトキシアニリノ] - 2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン、 3-[3-[ (1RS, 2RS, 4SR) -ビシクロ [2, 2, 1] ヘプト-2-イルオキシ] - 4-メトキシ-N-メチルアニリノ] - 2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、 3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ] - 2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン、 3-[4-メトキシ-3-[ (1-フェニルシクロプロピル) メトキシ] アニリノ] - 2-シクロペンテ

ン-1-オン、 3-[4-メトキシ-3-[ (1-フェニルシクロプロピル) メトキシ] アニリノ] - 2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、 3-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、 3-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシアニリノ] - 2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン、 3-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン、 3-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン、 3-(N-ベンジル-3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-シクロペンテン-1-オン、

【0029】 3-[3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル) アニリノ] - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-キノリルメチル) アニリノ] - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-プロピルアニリノ) - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-(N-シクロペンチル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-キノリルメチル) アニリノ] - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル) アニリノ] - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-ペンチルアニリノ) - 2-シクロペンテン-1-オン、 3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-メチルアニリノ] - 2-シクロヘキセン-1-オン、 3-[N-ベンジル-3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ] - 2-シクロヘキセン-1-オン、 3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル) アニリノ] - 2-シクロヘキセン-1-オン、

【0030】 3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-ピリジルメチル) アニリノ] - 2-シクロヘキセン-1-オン、 2-ベンジル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-シクロヘキセン-1-オン、 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-メチルアニリノ) - 2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、 3-(N-ベンジル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ) - 2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、 3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メト

キシ-N-(2-キノリルメチル)アニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル)アニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン、

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-メチルアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-[N-ベンジル-3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、

【0031】3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-キノリルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-[N-ベンジル-3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-[3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシ-N-(2-キノリルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン、3-[3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン、3-[N-ベンジル-3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン、3-[3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン、(一)-3-[3-[(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン、(+)-3-[3-[(1S, 2S, 4R)-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン等が挙げられる。

【0032】上記一般式(1)で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体は特開平11-189577号公報に記載の方法により製造される。更に、上記一般式(1)で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体は不斉炭素原子を有して、光学異性体

が存在するものもある。これら光学活性的に純粋な化合物は、上記公報に記載の方法により製造されるラセミ体を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて光学活性体に分割することによって得られ、得られた光学活性体を必要に応じて各種溶媒により再結晶を行うことにより、更に高純度の光学活性体を得ることができる。これら光学異性体も本発明におけるアレルギー性眼疾患治療剤の含有物に含まれる。

【0033】また、上記一般式(1)の化合物及びその立体異性体もしくは光学異性体の塩も本発明におけるアレルギー性眼疾患治療剤の含有物に含まれる。それらの塩としては、薬理学的に許容され得る塩が好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、及びシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。さらに、本発明におけるアレルギー性眼疾患治療剤の含有成分には、上記一般式(1)で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その立体異性体もしくは光学異性体またはそれらの塩の水和物または溶媒和物も含まれる。溶媒和物の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム等が挙げられる。

【0034】本発明のアレルギー性眼疾患治療剤は、上記一般式(1)で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その立体異性体もしくは光学異性体またはそれらの薬理学上許容される塩、あるいはこれらの水合物または溶媒和物を、単独または薬学的に可能とされる担体と混合し、適当な投与単位形態に調製することにより製造することができる。その組成は、化合物の溶解度、化学的性質、投与経路、投与計画等によって決定される。投与形態の例としては、局所投与の場合には点眼剤、眼軟膏剤等を、また、全身投与の場合には錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、注射剤などを挙げることができる。特に本発明のアレルギー性眼疾患治療剤は点眼剤の形態として用いることが好ましい。

【0035】本発明のアレルギー性眼疾患治療剤は、上記一般式(1)で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その光学異性体またはそれらの薬理学上許容される塩もしくはこれらの水合物または溶媒和物と、薬学的に可能とされる担体とを用いて、当業者既知の方法により製造される。更に、所望または必要ならば、適当な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、保存剤、緩衝剤、増粘剤、溶解補助剤、キレート剤、安定化剤、pH調整剤、等張化剤のような製剤化の際に通常用いられる各種添加剤を添加してもよい。

【0036】例えば、経口剤の場合には乳糖、結晶セルロース、ブドウ糖、コーンスターチ、ショ糖、ソルビトール、エリスリトールなどの賦形剤、カルボキシメチル

セルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬化油などの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴムなどの湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤などを使用して所望の投与剤型に調製することができる。

【0037】また、非経口剤の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、寒天、トラガントガムなどの希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤（ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール、ポリソルベート80、ポリオキシエチレンモノステアレート等）、保存剤（クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、フェネチルアルコール、パラオキシ安息香酸エステル類、塩化ベゼトニウム等）、緩衝剤（ホウ酸緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、クエン酸緩衝剤等）、安定化剤（エデト酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等）、pH調製剤（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸、クエン酸、リン酸等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、多価アルコール、ソルビトール、マンニトール、グルコース等）、無痛化剤などを使用することができる。眼軟膏剤の場合には、通常使用されている基剤（眼科用白色ワセリン、プラスチックベース、プロペト等）を使用でき、添加剤としては、流動パラフィンなどが挙げられる。

【0038】本発明で用いられる上記一般式(1)の化合物は、点眼剤の場合には、通常0.01~3.0w/v%の濃度で使用され、眼軟膏の場合には、通常0.01~10.0w/v%の濃度で使用される。また、全身投与用の製剤として用いられる場合には、その投与量は経口投与で、一般に1日量0.01~1000mgであり、好ましくは0.01~100mgであるが、投与量は、年齢、病状、症状、同時投与の有無等により適宜増減することが更に好ましい。

【0039】本発明のアレルギー性眼疾患治療剤の用法・用量は、年齢、病状、症状等により変動するが、点眼剤の場合、通常、1日に1~6回、1回に1~2滴を点眼する。眼軟膏の場合、通常、1日に1~2回、結膜嚢内に適量を塗布する。経口投与の場合、1日に1~数回に分けて服用する。また、注射剤の場合、1日に1~数回に分けて投与される。

#### 【0040】

【実施例】以下に、本発明を実施例及び試験例により具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例及び試験例に限定されるものではない。

#### 【0041】＜参考例1＞

##### 光学異性体の製造方法

特開平11-189577号公報に記載の方法により製造されたラセミ体(±)-3-[3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン 1.8gを移動相1.8Lに溶解した後、一度に約70mgのサンプル溶液をカラムに注入し、HPLCを行った。

カラム：CHIRALCEL OD (10cm φ × 50cm)

移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール/ジエチルアミン=90/10/0.1

流量：190mL/分

第1ピーク及び第2ピークそれぞれの分画液を減圧濃縮し、得られた油状の残渣にエタノール及びn-ヘキサンを添加後、再び減圧濃縮し、粉末状の光学活性体を得た。以上のような操作を繰り返すことにより、(±)-3-[3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン 1.8gより二種類の光学活性体(-)一体と(+)一体をそれぞれ0.70g、0.64g得た。尚、光学活性体の構造については、ラセミ体の<sup>1</sup>H-NMRと比較することにより確認した。

【0042】(-)一体：保持時間86~98分、カラム温度40℃

$[\alpha]_D^{20} -19^\circ$  (c=1.00, EtOH)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.12-1.18 (2H, m), 1.21-1.23 (1H, m), 1.48-1.54 (1H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 1.68 (3H, s), 1.72-1.80 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.39-2.41 (2H, m), 2.51 (1H, d, J=4.39Hz), 2.55-2.56 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.16-4.17 (1H, m), 6.41 (1H, broad s), 6.65 (1H, d, J=2.44Hz), 6.69 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz), 6.83 (1H, d, J=8.79Hz)

(+)一体：保持時間103~121分、カラム温度40℃

$[\alpha]_D^{20} +19^\circ$  (c=1.00, EtOH)

【0043】(±)一体の<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.12-1.18 (2H, m), 1.21-1.23 (1H, m), 1.48-1.54 (1H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 1.68 (3H, s), 1.72-1.80 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.39-2.41 (2H, m), 2.51 (1H, d, J=4.39Hz), 2.55-2.56 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.16-4.17 (1H, m), 6.47 (1H, broad s), 6.65 (1H, d, J=2.44Hz), 6.69 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz), 6.83 (1H, d, J=8.79Hz)

#### 【0044】＜実施例1＞

##### 点眼剤の製造

滅菌精製水にメチルセルロース0.3g、塩化ベンザルコニウム液を微量、リン酸二水素ナトリウム0.2g、水酸化ナトリウム適量を加え、溶解後、除塵・除菌ろ過を行う。この液に無塵・無菌の3-[3-シクロペンチ

ルオキシ-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン 0.5 g を懸濁させ、滅菌精製水を加えて全量を100 mLとする。得られた懸濁液を洗浄・乾燥・滅菌した点眼容器に一定容量充填し、ノズル、キャップを施し、点眼剤を製する。

#### 【0045】＜実施例2＞

##### 眼軟膏剤の製造

3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン 0.5 g、精製ラノリン 10.0 g、眼科用白色ワセリン 80.0 g 及び流動パラフィン 0.5 g をとり、全量を100.0 g とし、眼科軟膏の製法により製する。

#### 【0046】＜試験例1＞

アレルギー性結膜炎モデルに対する改善作用

実験にはウイスター系のラット（日本クレア）を使用した。ラットに卵白アルブミン（OA、シグマ社製）100  $\mu$ g と10 mg 水酸化アルミニウム（Alum、PIERCE社

$$\text{抑制率 (\%)} = 100 - \frac{(\text{被験物質群} - \text{無処置群})}{(\text{コントロール群} - \text{無処置群})} \times 100$$

【0048】表1に、被験物質として3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン（化合物1）、3-[3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン（化合物2）、3-[3-[(1RS, 2RS, 4SR)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-エチル-2-シクロペンテン-1-オン（化合物3）、(-)-3-[3-[(1R, 2R, 4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン（化合物4）、(+)-3-[3-[(1S, 2S, 4R)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン（化合物5）を用いた際の結果を示した。

#### 【0049】

##### 【表1】

製）を1 mLの生理食塩液に懸濁し、腹腔内投与することによって感作した。アレルギー性結膜炎は、感作日から3週目以降のラットを用い、生理食塩液で30 mg/mLの濃度に調製したOAを10  $\mu$ L点眼することによって惹起した。薬物は、1.0 w/v%の濃度で生理食塩液に懸濁し、OAで結膜炎を惹起する10分前に点眼した（陽性対照薬としてジフェンヒドラミンを0.3 w/v%の濃度で生理食塩液に懸濁し、OAで結膜炎を惹起する10分前に点眼した）。薬物の効果は、OA点眼後から20分間に観察された、後肢で眼瞼を引っ掻く仕草（Itch-Scratch response：痒みの指標と考えられる）の回数を測定し、下記式より痒みの抑制率を求めた。

コントロール群：予め感作したラットにOAで結膜炎を惹起する10分前に生理食塩水を点眼した。

無処置群：感作していないラットに生理食塩水を点眼した。

【0047】計算式：

【数1】

(被験物質群 - 無処置群)

アレルギー性結膜炎モデルに対する改善作用

| 被験物質      | 例数 | 抑制率 (%) |
|-----------|----|---------|
| 化合物1      | 5  | 62.9    |
| 化合物2      | 5  | 82.7    |
| 化合物3      | 5  | 63.5    |
| 化合物4      | 5  | 68.6    |
| 化合物5      | 5  | 97.1    |
| ジフェンヒドラミン | 5  | 64.6    |

【0050】その結果、上記の化合物1～5の1.0 w/v%の点眼では、陽性対照薬であるジフェンヒドラミンと同等もしくはそれ以上のItch-Scratch responseの抑制効果が見られ、アレルギー性結膜炎モデルで発現する浮腫及び目のかゆみが抑制されているものと考えられた。また、生理食塩液を点眼した無処置群では浮腫は認められず、Itch-Scratch Responseが4例中1例で1回認められた。これは点眼による物理的な刺激によって誘発されたものと考えられる。OAを点眼したコントロール群では、全例に軽度ないし中程度の浮腫及びItch-Scratch responseが認められ、急性のアレルギー性結膜炎が惹起されたものと考えられた。

【0051】

【発明の効果】本発明のアレルギー性眼疾患治療剤は、既存のアレルギー性眼疾患治療剤とは異なる作用（PDE IV阻害作用）を有する化合物を含有することにより、アレルギー性結膜炎に対して良好な改善効果を発現するため、新しいタイプのアレルギー性眼疾患治療剤と

して極めて有用である。